Aus der 1. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Charlottenburg-Westend
(Direktor: Prof. Dr. Umber)

Veränderungen der Kohlehydrattoleranz beim insulären Diabetes

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Christine Boese geb. Scheit
aus Berlin-Charlottenburg

Tag der Promotion: 21. 4. 1939

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 38

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Prof. Dr. Siebeck.

R. UNIV.
LIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Vater

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0168

Vorauszuschicken ist den folgenden Ausführungen, daß ausschließlich Toleranzveränderungen beim klassisch-insulären Diabetes besprochen werden sollen. An der Grundvorstellung einer von den extrainsulär bedingten oder wesentlich mitbedingten Glykosurien zu trennenden Inselfunktionsstörung wird in dieser Arbeit festgehalten, auch wenn anzunehmen ist, daß fließende Uebergänge vom „echten Pankreasdiabetes" bis zur rein „extrainsulären Glykosurie" vorhanden sind. Wenn auch eine geringe Mitbeteiligung des gegenregulatorischen Hormonapparates usw. nie auszuschließen ist, so spielt doch für eine große Zahl von Fällen die echtinsuläre Komponente eine so überragende Rolle gegenüber den anderen Faktoren, daß sie für die wissenschaftliche und praktisch-therapeutische Betrachtung ausschlaggebend ist. Nur Fälle dieser Gruppe also, bei der dauernd (!) vorhandene extrainsuläre Komponenten im Gegensatz zu den „Mischformen" nicht wesentlich beteiligt sind, sollen für diese Arbeit herangezogen werden.

Ferner ist gleich zu Beginn darauf hinzuweisen, daß bei der Betrachtung eines diabetischen Krankheitsbildes die Schwere des Zustandes in irgendeinem Augenblick niemals maßgeblich ist für den Charakter der diabetischen Erkrankung selbst. Ein leichter oder mittelschwerer Diabetes kann bei Vernachlässigung oder durch eine Komplikation derart dekompensieren, daß ein phänotypisch schlechteres Bild entsteht, als es vielleicht ein an sich „schwerer" aber gut eingestellter anderer Diabetiker bietet.

Der Grundcharakter, d. i. der Schweregrad eines Diabetes liegt nach Umbers Auffassung [1] [2]) im Erbgut fest. Er läßt sich nur dann erkennen, wenn der Diabetische längere Zeit unter optimalen Bedingungen stand und dabei in seiner Toleranz stabil geblieben ist. Die jeweilige Manifestationsverschlechterung ist in der Regel die Folge sekundärer Einflüsse. —

Es sei hier unter „phänotypischer Toleranz" die Fähigkeit zur Kohlehydratverwertung verstanden, die der Körper in irgendeinem bestimmten Augenblick zeigt. Sie ist einerseits durch die diabetische Grundkonstitution (den „Genotypus"), andererseits durch Manifestationsverschlechterung infolge von etwa vorhandenen Komplikationen, durch die mehr oder weniger gute therapeutische Einstellung usw. bestimmt. Von ihr zu unterscheiden ist die „genotypische Toleranz", mit der die Fähigkeit zur Kohlehydratverwertung bezeichnet sein soll, die der Körper unter optimalen Bedingungen, bei fehlenden Komplikationen, resp. lange nach Abheilung aller störenden Faktoren bietet.

Die Feststellung des reinen Genotypus ist strenggenommen niemals exakt möglich, denn weder können endogen oder exogen schädigende Momente mit Gewißheit ganz ausgeschlossen werden (wir kennen ja noch gar nicht alle den Diabetes beeinflussenden Faktoren!), — noch kann absolut sicher von einer Einstellung gesagt werden, daß sie wirklich die in dem betreffenden Fall günstigste ist.

Wenn im Folgenden von „Toleranzverschlechterungen" gesprochen wird, so sind damit zunächst die Verschlechterungen des phänotypischen Bildes gemeint. Ob und wieweit es außerdem zu einer Progredienz des anlagebedingten Diabetes selbst kommen kann, soll erst danach erörtert werden.

Ueber die Art und Weise, durch die ein bestehender Diabetes sekundär beeinflußt werden kann, herrscht noch keine Klarheit. In manchen Fällen kann eine Schädigung des Inselapparates selbst angenommen werden, und zwar mechanisch-traumatischer, entzündlicher oder infektiös-toxischer Art, oder auf nervösem Wege (Hemmung der Funktion). Diese würde dann eine Verstärkung der insulären Insuffizienz bedeuten.

In anderen Fällen aber liegt der Angriffspunkt der Schädigung außerhalb des Pankreas. Das bedeutet einen vorübergehend(!) zum echten Pankreasdiabetes hinzukommenden extrainsulären Faktor (analog den oben erwähnten dauernd extrainsulär mitbedingten Mischformen).

Eine Umstimmung des Allgemeinorganismus (z. B. im Infekt) im Sinne einer Störung des Stoffwechsels in den Geweben kann eine erhöhte Zuckerausschüttung ins Blut zur Folge haben[3][4] und damit einen erhöhten Insulinbedarf des Körpers. Ferner kann die Leber bei primärer Erkrankung oder sekundärer infektiös-toxischer Mitbeeinflussung bei einem Allgemeininfekt ihre Fähigkeit, Glykogen aufzubauen und zu speichern, weitgehend verlieren[3][4]. Dann kommt weiter eine Reizung der mit dem Kohlehydratstoffwechsel zusammenhängenden Zwischenhirnzentren[5] auf traumatischem, entzündlichem, toxischem oder anderem Wege in Frage, die zu einer zum Diabetes dazukommenden Reizglykosurie führt. Oder aber es kommt, etwa auf dem Wege über einen Reiz des sympathischen Systems, zu einer Ueberproduktion von antagonistischen Hormonen, der der diabetische, in seiner Funktionsbreite beschränkte Inselapparat nicht elastisch genug zu folgen vermag.

Eine „die Insulinwirkung aufehbende, fermentative Eigenschaft des Eiters", die bei entzündlichen Erkrankungen in Frage kommen soll, wird von Umber abgelehnt[6]. Auch daß toxische, in der Blutbahn kreisende Stoffe das schon produzierte Insulin vernichten könnten, erscheint unwahrscheinlich.

Welche der genannten Schädigungswege bei den einzelnen Komplikationen in Frage kommen, ist nur in den wenigsten Fällen geklärt.

> Nicht einmal die Tatsache, daß z. B. die bei einem Infekt verstärkte Glykosurie bis zu einem gewissen Grade durch erhöhte Insulindosen abgefangen werden kann, spricht mit Sicherheit für eine vorliegende Verstärkung der absoluten Inselinsuffizienz. Denn auch bei einer erhöhten Funktion der Antagonisten, also bei einer nur relativ mehr geschwächten Inselleistung, kann man sich ein Ansprechen der Hyperglykämie und Glykosurie auf Insulin vorstellen.

Bei der Aufstellung der den Diabetes sekundär beeinflussenden Faktoren soll daher weniger der Vorgang selbst behandelt werden als seine Auswirkung auf die Stoffwechsellage.

Folgende Ursachen für eine Toleranzverschlechterung bei bestehendem Diabetes kommen in Betracht.:

a) Akute Infekte,
b) Subchronische und chronische Infekte und andere innere Krankheiten.
c) Endokrine Störungen:
   1. Physiologische Umstimmungen,
   2. Endokrine Krankheiten,
d) Chirurgische Komplikationen,
e) Traumen (körperliche und seelische)
f) Zufuhr chemischer Medikamente, Reizkörpertherapie, Impfungen,
g) Strahlenwirkung,
h) Diätfehler und sonstige ungünstige Lebensweise,
i) Insulinabbau.

Um den Grad der Toleranzverschlechterung im einzelnen Fall feststellen zu können, muß die Stoffwechsellage vor, unter und nach dem Abklingen der Störung verglichen werden. Dabei ist wichtig, daß keine andere Störung das Bild kompliziert. — also vor und nach der Komplikation die wirkliche „genotypische Toleranz" unter günstigen Bedingungen erfaßt wird, bei der Aglykosurie (resp. bei labilen Typen nur geringe Restglykosurien) erreicht ist. — Dieser Stoffwechsellage, die durch die Menge der verwerteten Kohlehydrate und des eventuell verbrauchten Insulins gekennzeichnet ist, wird dann die auf der Höhe der Komplikation verschlechterte Toleranz gegenübergestellt.

Akute Infekte.

Folgende Tabelle zeigt einige als Beispiele herausgegriffene Fälle (aus dem Jahre 1937), die bei uns unter der Komplikation klinisch beobachtet wurden, und deren Stoffwechsellage vor und nach dem Infekt festgestellt werden konnte.

Das Fieber scheint bei diesen Infekten weniger eine ursächliche Rolle für die Veränderung der phänotypischen Toleranz zu spielen, sondern Fieber und Verschlechterung der Stoffwechsellage beide Folgen einer gemeinsamen Ursache zu sein. Die Manifestationsverschlechterung tritt

Name	Alter in J.	Diabetes (u. Insulin) seit in Jahren	Krankheit	Toleranz vor dem Infekt	Toleranz unter dem Infekt	Toleranz nach dem Infekt	Höchste Temperat. im Infekt ° C
Hedwig F.	52	2	Pneumonie	kein Insulin mittl. Diät	40—20—16 IE 95 g KH 238 mg% SS Acidose	kein Insulin 84 g KH 172 mg% SS.	40
Ernst K.	54	2	Gripp. Inf.	kein Insulin 84 g KH	24—20 IE 84 g KH 177 mg% SS	kein Insulin 72 g KH 130 mg% SS.	38,4
Auguste K.	61	2 (2)	Zystitis	20—20 IE 125 SS. 72 g KH	40—28—40 IE SS über 200,72 g KH	24 IE (später etwas erhöht) SS. über 200 mg%, 72 g KH	39,2
Ursula L.	12	3 (3)	Varizellen	20—20 IE 96 g KH (SS. schwankend)	32—12—20 IE 96 g KH	(28—24 IE u. 96 g KH bei Entl., später: 22—22 IE, 144 g KH)	37,7
Wilhelmine D.	29	2 (1)	(erst Aufregung dann a) Angina	($^1/_2$ J. vor d. Angina:) 28—24 IE 108 g KH	a) 40—16—16—20 IE 108 g KH	(36—28 IE, 96 g KH, dann Ausbruch der Grippe:)	39,7
	29	„	b) Gripp. Inf.	(36—28 IE 96 g KH)	b) 36—8—28 IE 96 g KH	28—12 IE, 84 g KH (später bei rheumatischen Schüben neue Verschl.)	
Paul R.	40	6	a) Zystopyelitis mit nachfolgender b) Bronchopneumonie	kein Insulin wechselnde Diät	a) 40—24—24—40 IE 156 g KH, Acidose		a) 38
					b) 28—28—20 IE 120 g KH	kein Insulin 96 g KH	b) 39,1
Ida R.	52	8 (8)	Zystopyelitis mit folgender Gallenkolik	(seit $^1/_2$ Jahr Insulin weggelassen, Diät vernachlässigt, nicht ganz zuckerfrei)	40—36—36 IE und 90 E. Durant-I. 84 g KH, Acidose	kein Insulin 96 g KH	39
Hedwig R.	52	$2^1/_2$	Zystopyelitis und rezidivierende Infektarthritis	kein Insulin, keine Diät (unbehandelt)	40—20—40 IE, 60 g KH (im Rezidiv: 16—16 IE, 60 g KH)	kein Insulin 60 g KH	39,6

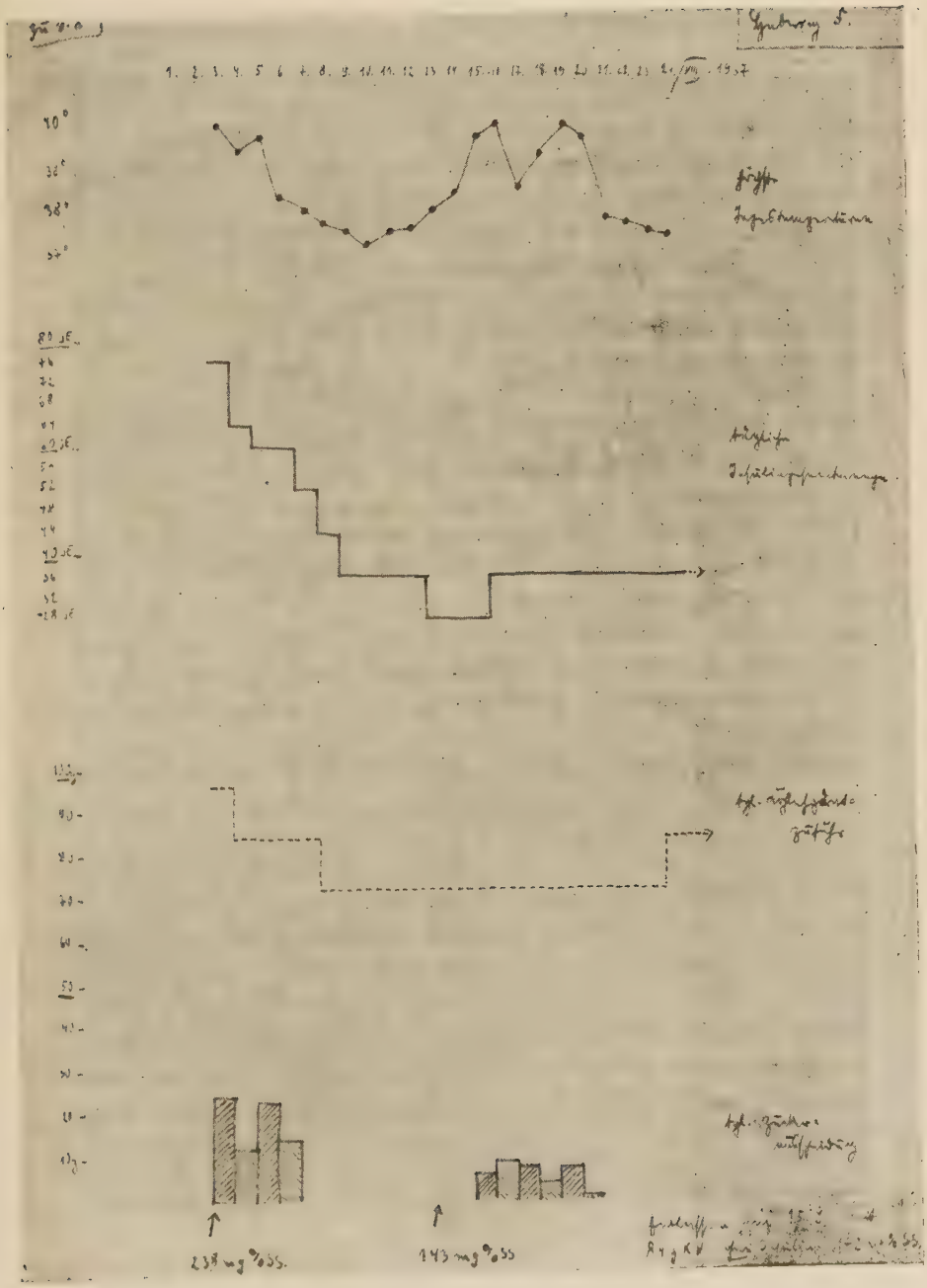
nämlich nicht immer gleichzeitig oder kurz nach dem Fieberanstieg auf, sondern sie kann dem Fieber auch voran-gehen! Oft wird bei unseren stationären Patienten ein herannahender Infekt noch vor klinischen Erscheinungen und vor dem Auftreten einer Temperaturerhöhung durch ein Sinken der Toleranz (z. B. Glykosurie bei sonst zucker-freien Patienten) angezeigt[7]). — Der Grad der Toleranz-verschlechterung entspricht keineswegs immer der Schwere der komplizierenden Erkrankung. So können beispiels-weise leichte Erkältungsinfekte, besonders der oberen Luft-wege, die Toleranz stärker beeinflussen als unter Umstän-den eine schwere fieberhafte Infektionskrankheit[8]). Da-gegen ist wesentlich, ob bereits vor einem Infekt der Stoffwechsel besonders geschont und entlastet wurde.

Bei dem in der Tabelle angeführten Patienten Paul R., der kurz hintereinander an einer Cystopyelitis mit Tempe-raturen bis zu 38° und einer Bronchopneumonie mit Fie-ber bis 39,1° erkrankte, wurde die Toleranz z. B. durch den zweiten, schwereren Infekt weniger geschädigt als durch den ersten, der unter reichlicher Insulinierung abgeklungen war.

Auch bei einem Rezidiv der gleichen Krankheit brauchen sich Schwere der klinischen Erscheinungen und Toleranzverschlechterung nicht immer dem Grad nach zu entsprechen (wohl aber der Zeit nach).

Hedwig F., 52 Jahre, Ehefrau.

Diabetes zwei Jahre vor der Aufnahme anläßlich einer Grippe fest-gestellt. Bisher nicht insulinbedürftig. Einlieferung mit lobärer Pneu-monie des linken Unterlappens und dreifach pos. Acidose. (Beschwer-den schon seit drei Wochen, seit 8 Tagen draußen mit tgl. 10 E. insulini-niert). Sofort entsprechend höhere Insulinierung, Transpulmin, Kreis-laufbehandlung, physikalische Therapie. Dem klinischen Verlauf mit lytischem Abklingen und folgendem erneutem Schub (Lobärpneumonie im rechten Unterlappen mit Pleuritis) mit kritischer Entfieberung gingen ganz verschieden starke Schwankungen im Zuckerstoffwechsel zeitlich parallel, wie folgende Kurve zeigt.:


238 mg %
143 mg %

Wenn auch mit dem Absinken der Temperatur eine Besserung der Stoffwechsellage Hand in Hand zu gehen pflegt, so kann doch oft diese Besserung sehr viel langsamer vonstatten gehen, als es dem klinischen Bild entspricht. Noch lange nach Entfieberung und Abklingen der klinischen Symptome kann die Toleranz sich weiter bessern.

Beispiel: Ida D., 55 Jahre, F. A. und E. A. ohne Besonderheiten, Diabetes seit August 1930. Erste Einstellung in Westend 1931, damals mit 28—24 IE. und 60 g KH (Kohlehydraten) aglykosurisch entlassen.

Ab Februar 1933 mit meist 32—28 IE. und 60 g KH zuckerfrei (oder geringe Restglykosurie).

November 1934 gastrointestinaler Infekt nach Genuß von verdorbenem Rotkohl. Einlieferung im Praekoma mit 650 mg % SS. Hohe Insulinierung in den ersten Tagen. Die weitere Einstellung gelingt nur schwer, ein Abbau unter 36—12—24 —16 IE bei 48 g KH (!) wird stationär nicht erreicht, — die Patientin wird 10 Wochen nach der Aufnahme mit dieser Einstellung entlassen.

Erst draußen bessert sich die Toleranz in ambulanter Kontrolle langsam weiter, so daß schließlich Abbau auf 24—16—12 IE bei 48 g KH möglich ist. Nachdem wegen inzwischen entstandener Lipodystrophie an den Oberschenkeln in die Bauchwand gespritzt wird, kann auch wieder auf zwei Spritzen (bei gleicher Insulingesamtmenge) übergegangen werden. Mit 30—22 IE und 48 g KH hat sie im September 1937 etwa die gleiche Toleranz wie vor der Verschlechterung (Februar 33), d. h. 12 g KH weniger und 8 IE weniger.

Bei der letzten Kontrolle im Juni 38 immer noch bei dieser Einstellung negativ.

In diesem Fall mögen zu der Verzögerung der Stoffwechselbesserung auch die Lipodystrophien mit beigetragen haben. Ueberhaupt muß, wenn sich die Toleranzbesserung nach einem Infekt auffallend lange verzögert oder gar ein Stillstand oder eine neue Verschlechterung eintritt, ehe die Stoffwechsellage, die vor dem Infekt bestand, wieder erreicht ist, immer nach einem Rezidiv oder nach einer neuen Komplikation gefahndet werden. (Fast nur zu Beginn einer diabetischen Manifestation bleibt unter Umständen eine dauernde Verschlechterung nach einem Infekt bestehen, s. u.).

Auch bei an sich harmlosen Infekten kann sich die Toleranzverschlechterung bis zum Koma steigern. Es ist bekannt und besonders von Seiten der Umberschen Klinik immer wieder betont, daß die Infekte den Hauptteil der komaauslösenden Faktoren darstellen[9]). Wieweit selbst

bei einem Koma die alte Toleranz wieder erreicht wird, soll weiter unten dargelegt werden.

Im Gegensatz zu seiner Neigung zu bestimmten chirurgischen Erkrankungen besteht übrigens beim Diabetiker an sich keine besondere Neigung zu Allgemeininfekten. Wir konnten bei den Anamnesen unserer Diabetiker immer wieder feststellen, daß sie nicht häufiger als andere an Anginen, Erkältungen usw. erkranken.

Auch zeigt ein Infekt seltener als das Auftreten von Furunkulose, Gangrän usw. eine verschlechterte Stoffwechsellage an sondern ist umgekehrt meist Ursache einer folgenden Verschlechterung. (Davon bleibt die Tatsache unberührt, daß ein Diabetiker mit weitgehend vernachlässigter Stoffwechsellage anfälliger ist als ein gut eingestellter oder Gesunder.)

Um der Toleranzverschlechterung unter einem Infekt wirksam zu begegnen, ist nicht nur für den Arzt die sichere Beherrschung der entsprechenden Therapie notwendig, sondern auch der diabetische Patient selbst muß diesbezüglich geschult werden. Daß schon beim Herannahen eines Infekts die Insulindosis möglichst unter ärztlicher Kontrolle zu erhöhen ist, gehört zu den wichtigsten Grundregeln, die wir unseren Diabetikern mitgeben. Auch die, die ganz ohne Insulin entlassen werden, sind darüber zu belehren, daß schon bei einem harmlosen Erkältungskatarrh usw. vorübergehend Insulininjektionen notwendig werden können.

Chronische Infekte.

Von den chronischen Infekten übt die Tuberkulose im allgemeinen, von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen (s. unten), einen ungünstigen Einfluß auf den Verlauf des Diabetes aus, auch dann, wenn sie nur einen geringen klinischen Befund bietet[8]). Schon 1927 zeigten Rosenberg und Wolf anhand von damals 40 Fällen aus der Umberschen Klinik[10]), daß der Beginn einer Tbc. sowohl wie die Ausbreitung eines tuberkulösen Prozesses beim Diabetiker fast immer mit einer Toleranzverschlechterung einhergehen. Auch die späteren Beobachtungen an unserer Klinik bestä-

tigten diese Tatsache und stehen ebenfalls der Theorie Lundberghs entgegen, der[11]) eine Insulinproduktion der tuberkulösen Gewebe annimmt, die die Toleranz bei Tbc. steigern soll. Das Vorkommen solcher Besserungen ist zwar zu bestätigen, aber als seltene Ausnahme anzusehen.

Unter ausreichender Insulinierung (nach den Erfahrungen der Umberschen Klinik am besten durch Ueberinsulinierung) kann die Tuberkulose in ihrem Verlauf sehr günstig beeinflußt werden. Dagegen führt eine Vernachlässigung der diabetischen Stoffwechsellage in der Regel zu einem schnellen Fortschreiten der Tbc. (mit käsiger Infiltration und kavernöser Einschmelzung). Das Fortschreiten der Tuberkulose verschlechtert dann seinerseits weiterhin den Diabetes, sodaß ein Circulus vitiosus entsteht.

Eine sehr wichtige Rolle für Verschlechterungen eines bestehenden Diabetes (abgesehen von seiner Manifestation! s. u.) spielt ferner die Syphilis. Sowohl luische Pankreas- wie Lebererkrankungen können den Diabetes erheblich beeinflussen. Wird eine wirkliche Heilung des spezifischen Prozesses erzielt (nicht nur ein Schwinden der klinischen Symptome), so kann die ursprüngliche Stoffwechsellage selbst in solchen Fällen noch wieder erreicht werden, in denen die Krankheit jahrelang bestanden hatte.

Dasselbe gilt für andere mehr oder weniger chronische oder subakute Gallenwegs-, Leber- oder Pankreaserkrankungen.

Im Zusammenhang mit einer subakuten gelben Leberatrophie[12]) beobachteten wir eine so hochgradige Toleranzsenkung, daß der Patient Alfred M. 9 Monate lang Insulindosen von tgl. 720 Einheiten (bei 144 g KH d. h. Kohlehydr.) gebrauchte. Mit zunehmender Besserung der Lebererkrankung konnte das Insulin abgebaut werden. Nach Abklingen mehrerer weiterer teils stationär teils ambulant beobachteter) Komplikationen konnte der Patient bei der letzten stationären Kontrolle (2 Jahre später) mit 2 Injektionen zu 40—36 E Alt-Insulin (bei 132 g KH) entlassen werden.

Einen anderen Fall von schwerer gelber Leberatrophie, die die diabetische Stoffwechsellage zwar vorübergehend schädigte aber nicht auf die Dauer wesentlich beeinflußte, teilt Umber 1932 mit[8]).

(Vor der Komplikation Einstellung mit 60 g KH und 24 IE, nach dem Abklingen bei 120 g KH und 20 –20 IE aglykosurisch.)

Chronische nichtentzündliche Organerkrankungen (wie Herzleiden und Gefäßstörungen) sind im allgemeinen nicht

ganz reversibel und ihr Einfluß auf den Diabetes auch schon zeitlich selten abgrenzbar. Meist ist, mit Ausnahme der endokrinen Krankheiten (s. u.), die Beeinflussung der Stoffwechsellage nicht erheblich.

Als Beispiel einer nicht-entzündlichen chronischen Erkrankung in Verbindung mit einem Diabetes sei folgende Beobachtung einer perniciösen Anämie erwähnt, bei der eine deutliche Parallele zwischen Toleranzlage und Blutbefund (mit Allgemeinbefund) zu ziehen war:

August P., 57 Jahre, Oberpostschaffner. Leichter Diabetes, festgestellt 1932. Bisher kein Insulin, Diät nicht streng eingehalten.

März 1937 Aufnahme mit allen typischen Symptomen einer perniciösen Anämie mit 34 % Hb, 700 000 Ery.! Im Blutbild Normoblasten, Myelocyten, Megalocyten, Megaloblasten. (Beschwerden seit 8 Woch.), Blutzucker bei der Aufnahme: 262 mg % SS. Für die zur Hebung des reduzierten Ernährungszustandes nötigen 132 g KH braucht er 20—8—16 IE.

Die Toleranz hebt sich parallel mit der unter Pernämyl-forte-Therapie einsetzenden Besserung des Blutbildes.

Die Entlassung erfolgt mit 72 % Hb, 3,96 Mill. Ery., bei normalem Blutbild, — der Patient ist mit 84 g KH ohne Insulin aglykosurisch und bei gutem Allgemeinbefinden. (Das Vorliegen eines echten Diabetes konnte durch pathologisch verlaufende KH-Belastungskurven sichergestellt werden).

Endokrine Störungen.

Physiologische Umstimmungen.

Bei Frauen sehen wir häufig Veränderungen der phänotypischen Toleranz im Zusammenhang mit den zyklischen Umstimmungen [13]). Die Menstruationen sind als gut kontrollierbare, zeitlich abgrenzbare und in sich „reversible" Faktoren ein besonders einleuchtendes Beispiel für rein zeitliche Toleranzänderungen. Da in jedem Einzelfall der Einfluß der Menses auf den Gesamtorganismus überhaupt ganz verschieden ist, erscheint es selbstverständlich, daß auch die Toleranzverschlechterung bei jeder Diabetikerin andere Grade erreicht, oft überhaupt nicht bemerkbar ist. (In einzelnen Ausnahmefällen kann sich sogar die Toleranz bessern, s. u.). Da, wo eine Verschlechterung nachweisbar ist, tritt sie meist praemenstruell auf, um auf der Höhe der Menstruation wieder abzuklingen. Bei einem an

sich schon auf der Grenze der Dekompensation stehenden Diabetes kann der Umschwung im endokrinen Gleichgewicht, wie ihn die Menses mit sich bringen, als letztes hinzukommendes Moment sogar ein Koma auslösen, wie wir häufig beobachteten. Entsprechend den Erfahrungen an der Umberschen Klinik beobachtete auch Hoff [11]), der von praemenstruellen Toleranzverschlechterungen in 17 von 50 Fällen berichtet, dreimal ein Koma im Praemenstruum bei sonst gleichgebliebenen Umständen. Ebenso berichtet z. B. Bertram [15]) von Verschlechterungen bis zum Koma während der Menses.

Pubertät und Klimakterium sind zwar bezüglich ihres Beginns einigermaßen abzugrenzen, — manche Veränderungen aber bleiben dann bestehen, sodaß ihr Einfluß auf den Stoffwechsel nicht mehr abgetrennt werden kann. So sei hier nur auf die wichtige Bedeutung dieser Phasen für die Toleranzlage (und die Manifestation selbst, s. u.) hingewiesen, ohne näher darauf einzugehen.

Die Gravidität bringt so viel an inneren, vor allem endokrinen Umstimmungen mit sich, daß auch sie in diesen Zusammenhang gehört. Zur geänderten Funktion der Insulinantagonisten, anhaltenden neurohumoralen Reizzuständen usw. kommt hinzu, daß jeder Gewebsansatz mehr Insulin erfordert, andererseits aber das kindliche Pankreas den Mangel bei der Mutter substituieren könnte. Trotz letzterer Möglichkeit wirkt die Schwangerschaft im allgemeinen ungünstig auf die Stoffwechsellage ein und erfordert während ihrer Dauer entsprechend höhere Insulinierung [16]) [17]) [18]) [15]).

Auch die Entbindung selbst kann in vielfacher Weise ungünstigen Einfluß ausüben [17]). Zunächst stellt sie ein etwa mit einer Operation vergleichbares Trauma dar, verbunden mit erheblicher Muskelarbeit. Sie bedeutet außerdem eine neue „endokrine Krise" innerhalb des mütterlichen Organismus, verstärkt durch den Fortfall des kindlichen Pankreasinkrets.

Endokrine Krankheiten.

Pathologische endokrine Störungen wie Morbus Basedow, Hypophysentumoren usw. können in ihrem Einfluß

auf den Diabetes im Rahmen dieser Arbeit nicht näher besprochen werden, weil sie wegen ihres meist chronischen Verlaufs nicht abgrenzbar sind. Vor allem aber stellen diese endokrinen Komplikationen nicht nur, wie ein Trauma oder ein Infekt, nur einen zusätzlich und vorübergehend die Grundkrankheit verschlimmernden Faktor dar, sondern sie können das Bild des klassisch-insulären Diabetes derart überlagern, daß eine „Mischform" entsteht (s. Einleitung), bei der die insuläre Komponente unter Umständen nur noch eine untergeordnete Rolle spielt.

Chirurgische Komplikationen.

Bezüglich der chirurgischen Komplikationen sei im wesentlichen auf mehrere diesbezügliche Arbeiten aus der Umberschen Klinik verwiesen [19] [20] [21] [22] [23]. Sie beweisen an dem reichen Material von chirurgisch-komplizierten Diabetesfällen, daß durch möglichst frühzeitig einsetzende Ueberinsulinierung die Heilungsaussichten und auch die Operationsprognose sich weitgehend der des Gesunden angleichen, — im Gegensatz zu den ungünstigen Verläufen bei knapper Insulinierung oder gar bei ungeordneter Stoffwechsellage.

Es muß bei chirurgischen Leiden des Diabetikers viel mehr als bei inneren Erkrankungen zwischen den zufällig gerade einen Diabetiker treffenden Komplikationen und den durch den Diabetes mitbedingten Krankheiten unterschieden werden. Treten viele chirurgische Leiden zwar (ebenso wie Allgemeininfekte) nicht häufiger bei Diabetikern auf als bei anderen Menschen, so gibt es doch bestimmte Gruppen von chirurgischen Erkrankungen, (Furunkulose, Karbunkel, Phlegmone, Gangrän), die so auffallend häufig bei Diabetikern auftreten, daß hier eine ursächliche Mitwirkung des Diabetes angenommen werden muß.

Komplikationen dieser Art gehören nur bedingt in den Zusammenhang dieser Arbeit, da sie weniger einen zusätzlich auf eine diabetische Grundkrankheit auftreffenden Faktor darstellen sondern ursächlich durch diese mitbedingt sind. Es gibt hier zumindest einen Circulus vitiosus: Eine

verschlechterte Stoffwechsellage begünstigt die Komplikation, diese befördert die weitere Toleranzverschlechterung usw.; — was das Primäre ist, kann oft nicht entschieden werden.

Auf welcher Ursache die Neigung der Diabetiker zu Gewebsinfektionen und Gangrän beruht, ist noch nicht restlos geklärt. Jedenfalls liegt die Ursache nicht allein in einer gestörten Durchblutung durch Gefäßveränderung sondern sicher wesentlich in einer Herabsetzung der Abwehrkräfte des Organismus [24] [3]).

Mehr als eine allgemein verminderte Antikörperbildung scheint eine verminderte lokale Resistenz bestimmter Gewebe eine Rolle zu spielen [25]). Zu der Resistenzverminderung kommt ferner noch eine Hemmung der Regenerationsvorgänge in den Geweben bei mangelhafter Zuckerverwertung (Minkowski).

Die Tatsache, daß z. B. Gangränen bei mittelschweren und leichten Fällen häufiger auftreten als bei schweren, spricht gegen eine Begünstigung solcher Erkrankungen durch die genotypische Schwere der Grundkrankheit. Dagegen spielt wahrscheinlich die augenblickliche Schwere des phänotypischen Manifestationsgrades eine die Entstehung begünstigende Rolle. — Man kann sagen, daß vorwiegend an sich leichte oder mittelschwere Fälle von Diabetes, deren Stoffwechsel aber lange Zeit vernachlässigt wurde, zu den genannten „diabetogenen" Komplikationen neigen. Ein genotypisch „schwerer" Diabetes erreicht diese Grade von allmählicher Gewebs- und Gefäßschädigung kaum, da bei ihm viel früher azidotische Symptome auftreten und ihn einer Behandlung zuführen würden. Beim leichten Diabetes dagegen können die Veränderungen in den Geweben längere Zeit unbemerkt fortschreiten, da hier die alarmierenden azidotischen Symptome zunächst fehlen.

Mit der Tatsache, daß Gangränen, Phlegmonen usw. meist erst nach längerer Vernachlässigung des Stoffwechsels entstehen [23]), — d. h. wenn die Bedingungen (diätetisch usw.) längere Zeit nicht optimale waren, hängt es zusammen, daß nach Abheilen der Komplikation (evtl.

nach Operation) scheinbar die alte Stoffwechsellage nicht so oft wieder erreicht wird, wie es bei den Allgemeininfekten der Fall ist. Es kommt häufig vor, daß ein vor der Komplikation nie insulinierter Patient sich nachher als dauernd insulinbedürftig herausstellt. Diese „Verschlechterung" ist aber meist nur eine scheinbare! Man darf ja aus der Tatsache, daß ein Patient früher kein oder nur wenig Insulin gespritzt hat, nicht schließen, daß er wirklich so wenig brauchte! Er hätte eben im Grunde wahrscheinlich mehr benötigt (die meisten bei uns eingelieferten Gangränen waren vorher lange Zeit unkontrolliert!), — und grade diese unzureichende Einstellung führte eben zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellage, die dann den günstigen Boden für die Komplikation lieferte. Diese Komplikation war in solchem Fall nicht Ursache einer nun bleibenden Toleranzverschlechterung sondern umgekehrt Anzeichen oder Folge eines vorher ungeordneten Stoffwechsels. In vorher lange unbeobachteten Fällen darf also die Einstellung nach Abheilen der Komplikation nicht mit der vorangegangenen Einstellung verglichen werden.

Traumen.

Ein Trauma kann erstens dann, wenn es das Pankreas direkt schädigt, einen Diabetes in seiner phänotypischen Toleranz verschlechtern, — zweitens, wenn es zu entzündlichen Komplikationen führt, — drittens, wenn es das Zentralnervensystem oder das sympathische System angreift (wie es schon durch den Shok geschehen kann).

> Abgesehen von Unfällen und plötzlichen Schreckerlebnissen kann eine Reizung des sympathischen Apparats (besonders bei vegetativ labilem Nervensystem) auch durch anhaltende Aufregungen und Affektzustände entstehen und sich entsprechend ungünstig auf den Stoffwechsel auswirken, was den Patienten selbst vielfach bekannt ist.

Nach den Erfahrungen der Umberschen Klinik, besonders den zahlreichen Beobachtungen im Weltkriege, schädigen körperliche und seelische Traumen einen bereits stabilen, älteren Diabetes bei entsprechender Therapie nicht auf die Dauer, jedenfalls nicht länger, als die eventuell entstandenen Komplikationen anhalten [26] [27] [28] [29] [30]

Nur wenn ständig rezidivierende Fieberschübe und Eiterungen immer wieder den Stoffwechsel belasten, kann eine Erholung ausbleiben und die Toleranz sich fortschreitend verschlechtern. Ein entsprechender Fall von wesentlicher Verschlimmerung eines zunächst leichten Diabetes (der direkt im Anschluß an das Trauma zuerst festgestellt wurde) durch häufig rezidivierende osteomyelitische Schübe infolge eines Oberarmschusses wird von Umber berichtet [26]) [28]) [30]). Auch hier wurde in den ersten Jahren der Beobachtung im Intervall immer wieder eine günstige Stoffwechsellage erreicht, erst im weiteren Verlauf wirkte sich das Weiterbestehen der osteomyelitischen Herde in einer schließlich dauernd anhaltenden Verschlechterung der Toleranz aus.

Ueber einen weiteren, ähnlichen Fall einer chronisch-rezidivierenden Osteomyelitis äußert sich Umber 1936 in einem Obergutachten. — Hier wurde der Diabetes erst im Verlaufe von ständig sich wiederholenden Knocheneiterungen 13 Jahre nach dem Trauma manifest (vgl .d. Abschnitt über die Manifestationsauslösung).

Toleranzverschlechterungen durch Zuführung chemischer Medikamente, Reizkörpertherapie, Impfungen.

Eine Reihe von Medikamenten können die Stoffwechsellage ungünstig beeinflussen.

Zu nennen sind an erster Stelle die Narkotika wegen ihrer Bedeutung für die so häufigen chirurgischen Komplikationen. Chloroform und Aether steigern die Hyperglykämie und Azidoseneigung; es kommt zu vermehrter Entzuckerung der Gewebe [31]). Die Inhalationsnarkotika wirken ferner wegen des nachfolgenden Erbrechens ungünstig, das wiederum die Acidose steigert. Deshalb sind Vollnarkosen, besonders Inhalationsnarkosen, möglichst zu meiden und am meisten intravenöse Narkotika wie Eunarcon zu empfehlen, weil sie keine Uebelkeit und Erbrechen erzeugen [22]), [23]).

Der Hyperglykämie durch Narkotika mißt übrigens Falta [18]) keine wesentliche Bedeutung bei, da sein Mitarbeiter Fenz diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Gesunden und Diabetikern feststellte.

Außer den Narkotika werden eine Reihe weiterer den Diabetes vorübergehend beeinflussender Medikamente berichtet[32]): Wir konnten bei gut eingestellten, in unserer klinisch-stationären Beobachtung befindlichen Patienten oft regelmäßig bei Wismut- oder Salvarsankuren am Tage der Injektion und meist auch noch am folgenden Tage erhöhte Glykosurien feststellen, die im Intervall ebenso regelmäßig wieder zurückgingen. Ferner wurden auffallende Toleranzverschlechterungen nach Salyrganinjektionen, Sanarthritbehandlung[37]), Atolan[33]) und anderer Proteïnkörpertherapie[32]) beobachtet.

Die Reizkörpertherapie bedeutet dabei in ihrer Wirkungsweise etwas ganz anderes als die chemischen Medikamente und stellt einen Uebergang dar zu den Impfungen mit lebenden Erregern, wie Pockenschutzimpfung und Malariakur. Diese können die Toleranz erheblich schädigen, entspricht doch die Allgemeinreaktion des Körpers ganz der eines Infekts, den solche Impfung ja auch tatsächlich darstellt.

Die Fieberzacken bei einer Malariakur gehen jedesmal mit einer Verschlechterung der phänotyypischen Toleranz einher, die sich bei schneller Aufeinanderfolge der Anfälle nicht immer inzwischen wieder ganz erholen kann.

Strahlenwirkung.

Therapeutische Röntgenbestrahlungen werden als unter Umständen toleranzverschlechterndes Moment angeführt und auch an der Umberschen Klinik beobachtet[32]). Auch andere Strahlen können, sei es durch zentrale Reizwirkung oder allgemeine Körperumstimmung, den Kohlehydratstoffwechsel beeinflussen, so die Sonnenstrahlen selbst. Im vergangenen Jahr wurde z. B. ein junges Mädchen bei uns eingeliefert, dessen Toleranz sich nach einer stundenlangen Besonnung derart akut verschlechtert hatte, daß sie in ein Koma gekommen war:

Magdalene G., 16 Jahre.

Diabetes ein Jahr vor der Aufnahme festgestellt. Bisher nicht insulinbedürftig sondern nur mit Diät (6 Schnitten Brot und reichlich Obst) eingestellt. Bis zum Tage der Einlieferung bis auf zeitweiligen leichten ten Durst völlig wohl gefühlt.

Am Tage vor der Aufnahme bei bestem Wohlbefinden in Wannsee gebadet und danach stundenlang in der Sonne gelegen. Abends dann plötzlich Erbrechen, schwere Atmung, stärkster Durst. Der zunächst für einen Sonnenstich gehaltene Zustand wurde in der Nacht immer bedrohlicher, Erbrechen und tiefe Atmung nahmen an Heftigkeit zu. Einlieferung am nächsten Morgen mit typ. Kußmaulscher Atmung, Hypotonia bulborum, weichem, frequentem Puls und starker Acidose in somnolentem Zustand. Reflexe regelrecht. Blutzucker 378 mg % SS.

Unter intensiver Komatherapie war zwar die tiefe Atmung zu beheben. — Somnolenz, Hyperemesis und Kreislaufschwäche nahmen aber zu. 30 Stunden nach der Aufnahme (48 Std.. nach Beginn der Symptome) erfolgte der Tod in akutem Kollaps.

Diätfehler
und sonstige ungünstige Lebenshaltung.

Ein großer Teil der zu beobachtenden Toleranzverschlechterungen ist auf Diätfehler zurückzuführen. Ob und wie schnell es auf solche Weise sogar zum Koma kommen kann, ist wesentlich abhängig von der genotypischen Schwere des Diabetes an sich.

Die Wiederherstellung der „optimalen Bedingungen" ist hier an sich leicht, nur erfordert es in einigen Fällen längere Zeit, eine günstige Stoffwechsellage wieder zu erreichen, als es brauchte, die Toleranz zu verschlechtern.

Die Diätfehler wirken sich beim schweren Diabetes oft schnell aus, — es kommt leicht zu Acidose, eventuell zum Koma. Beim an sich leichten Diabetes dagegen können sich zunehmende Glykosurien ohne acidotische Symptome länger halten, ehe es zur eigentlichen Dekompensation kommt. Vielleicht erklärt sich daraus die Tatsache, daß besonders beim leichten Diabetes älterer Menschen anamnestisch oft angegeben wird: „Ich habe schon seit Jahren 1 bis 2 % Zucker!". Hier geht die Verschlechterung langsam und unmerklich vor sich, wirkt sich aber in einer zunehmenden Durchblutungsstörung oder Herabsetzung der Abwehrkräfte usw. aus (vgl. oben: „Chirurgische Komplikationen"!), die dann schließlich in Form einer Gangrän usw. deutlich werden.

Benötigt der betreffende Patient dann nach Abheilen der Komplikation resp. Einregulierung der Stoffwechseldekompensation weiter Insulin und strenge Diät, so

scheint eine Toleranzverschlechterung gegenüber früher vorzuliegen („Vorher ging es mir doch ohne Insulin und bei leichter Diät so lange gut!"). In Wirklichkeit war aber eben der Patient vorher nicht aglykosurisch sondern seine Stoffwechsellage bereits erheblich verschlechtert, bis es zu den schweren Gewebserkrankungen kam.

Außer dem Ueberschreiten der erlaubten Kohlehydratmengen sind auch sonstige Ueberernährung und Alkoholabusus als stoffwechselschädigende Momente zu nennen. Letzterer wirkt hauptsächlich auf dem Wege über die Leber auf den Stoffwechsel ein, während bei Mast die Gewichtszunahme einen erhöhten Insulinbedarf mit sich bringt und überdies leicht zu verminderter Körperbewegung führt. Mangelnde Bewegung wirkt sich beim leichten oder mittelschweren Diabetes in den meisten Fällen ungünstig aus. So kann z. B. der Uebergang von einem mit körperlicher Tätigkeit verbundenen Beruf zu einer vorwiegend sitzenden Lebensweise eine Erhöhung des Insulinbedarfs zur Folge haben. Deshalb sind Diabetiker möglichst einem Beruf mit leichter, geregelter körperlicher Arbeit zuzuführen, oder es ist zum mindesten außerberuflich auf entsprechend geeignete Lebensweise zu achten (Spaziergänge, Gymnastik usw.). Einführung von gymnastischen Uebungen und Arbeitstherapie empfiehlt sich auch schon für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Schließlich ist noch auf die vorübergehende Beeinflussung des Stoffwechsels durch psychische Erregungen, anhaltende nervenanspannende Tätigkeit usw. hinzuweisen, die sich besonders bei vegetativ labilen Menschen ungünstig auswirken kann (s. o.: psychische Traumen).

Insulinentzug.

Wie groß die Schädigung des insulinbedürftigen Diabetikers durch Insulinentzug ist, geht schon aus der Zahl der dadurch ausgelösten Komafälle hervor[1] [9] [33]. Das Weglassen einer einzigen Injektion kann beim schweren Diabetes schon zu Acidose führen. — Den Anlaß, eine Spritze ausfallen zu lassen, kann z. B. eine leichte Magen-

verstimmung geben, wenn auf Grund der begleitenden Appetitlosigkeit die Patienten weniger essen und dann, wenn sie nicht entsprechend geschult sind, auch glauben, kein Insulin zu benötigen. In solchen Fällen wird die Gefahr durch die hinzukommende „Hungeracidose" noch erhöht.

Daß letztere allein die komaauslösende Ursache auch bei Infekten usw. sei, wie Brentano annimmt [34]) [35]), ist nach den Erfahrungen der Umberschen Klinik abzulehnen. Unter den komaauslösenden Ursachen dominiert der Infekt.

Nicht nur durch plötzliches Weglassen, auch bei langsamem Insulinabbau kann eine Verschlechterung entstehen, wenn die Erholung des Stoffwechsels diesem Abbau nicht parallel geht, — ohne daß sofort Glykosurie auftreten muß. Es kommt vor, daß zunächst, nach einer Komplikation z. B., das erst notwendige Insulin weitgehend oder ganz, unter dauernder Aglykosurie, abgebaut den kann, daß dann aber plötzlich, ohne sonstige Aenderung, Glykosurien auftreten, die nur durch Rückkehr (auf längere Zeit!) auf relativ hohe Dosen von Insulin behoben werden können. Es scheint, als wirke in solchen Fällen die Schonung durch die anfänglich hohe Insulinierung noch nach, sodaß bei Insulinabbau auch dann noch eine Weile Aglykosurie bestehen bleiben kann, wenn die derzeitige geringe Insulinzufuhr allein nicht mehr dem Charakter des Diabetes entspricht. — Diese „nachwirkende Schonung" (die übrigens nicht anhaltend sein kann!) haben wir besonders häufig bei den neuen Depotinsulinen beobachtet. Aber auch bei Abbau von Altinsulin kann wegen zunächst bleibender Aglykosurie das Unterschreiten der Toleranzgrenze einige Tage unerkannt bleiben, um sich dann plötzlich auszuwirken.

Eine „Insulinintervalltherapie" ist also im Gegensatz zu Brentanos Auffassung [36]) nur zur Behebung phänotypischer Toleranzverschlechterungen geeignet, — nicht aber da, wo auch der genotypische Charakter eines Diabetes dauernde Insulinsubstitition erfordert.

Ein zu weit gehender Insulinabbau kann durch den Blutzucker angezeigt werden, der oft eher wieder ansteigt, als Glykosurien auftreten.

Ueber die erwähnten Stoffwechselverschlechterungen kann zusammenfassend gesagt werden, daß sie, sofern die betreffende Komplikation selbst in sich reversibel ist, einen bereits längere Zeit bestehenden Diabetes nur vorübergehend schädigen (anders beim beginnenden, besonders beim jugendlichen Diabetes, s. u.). Diese Tatsache wird besonders dadurch unterstrichen, daß selbst nach einem Koma die alte, nicht immer ganz schwere Stoffwechsellage gewöhnlich wieder erreicht wird. Jedenfalls ist die Dauerbeeinflussung der Toleranz stets wesentlich geringer, als man in Anbetracht des schweren Stoffwechselzusammenbruchs, den ein Koma doch darstellt, erwarten könnte.

Beispiel: Hugo S. Bei der letzten Beobachtung (1936) 63 Jahre.
Diabetes 1924 entdeckt, damals ohne Insulin diätetisch eingestellt.
1926 erstes Koma. Mit *20 IE* und 70 g Brot, also etwa *36 g KH* entlassen.
1928 zweites Koma, durch Diätvernachlässigung. Wieder mit *20 IE* und 36 g KH entlassen.
1930 drittes Koma infolge von Zystitis. Diesmal mit 200 bis 250 g Brot also *96 bis 120 g KH* entlassen, bei entsprechend höherer Insulinierung *(20—20 IE).*
So bis 1935 geblieben.
(Stets Neigung zu Reaktionen).
1935 viertes Koma. Nach fieberhaftem Erkältungsinfekt. Nur langsame Erholung des Stoffwechsels, mit 28—20 IE bei nur 60 g KH entlassen.
1936 neue Toleranzverschlechterung durch schwere Erkältung. Nach Abklingen mit 30 E Durantinsulin entlassen bei 120 g KH, aglykosurisch.
Ende des Jahres auf wäßriges Insulin zurück: *24—24 IE* bei *84 g KH* (128 mg% S. S.)

Soweit ein Vergleich der Einstellungen möglich ist, blieb also, von den ersten zwei Jahren abgesehen, (s. u.) der Charakter eines mittelschweren Diabetes trotz mehrfacher Komaattacken erhalten.

Auch die Schädigung des Gesamtorganismus entspricht nicht der Schwere der akuten Erscheinungen im Koma. Darauf einzugehen ist nicht Aufgabe dieser Arbeit. Es sei nur als Beispiel einer unserer Diabetiker angeführt, ein 23-jähriger Bootsmann (Ernst B.), der bei uns sein sechstes schweres Koma überstand und danach weiterhin das Bild eines besonders kräftigen und gesunden Mannes bot, dessen Organismus die überstandenen 6 Komaattacken nicht anzumerken waren. Die Auslösung der Komaanfälle war einmal eine doppelseitige Lungenentzündung gewesen, sonst immer das Weglassen von Insulin, von dem er sich als Bootsmann oft nicht genügend Vorrat mitnahm.

Irreversible Verschlechterungen.

Konnte bei den bisher besprochenen Verschlechterungen des phänotypischen Bildes gesagt werden, daß im Wesentlichen nach Abklingen der Komplikation resp. nach Wiederherstellung optimaler Bedingungen die frühere Stoffwechsellage wieder erreicht wird, so muß nun darauf eingegangen werden, ob und wie weit in anderen Fällen eine dauernd veränderte Toleranz resultieren kann. Schon mehrmals, besonders bei Erwähnung der Komafälle, wurde betont, daß es sich bisher in der Besprechung um Komplikationen beim länger bestehenden Diabetes handelte. Nur von diesem gilt, daß er nach vorübergehenden Schwankungen bei geeigneter Einstellung zur alten Stoffwechsellage zurückkehrt, d. h. „stabil" ist. In der ersten Zeit nach der Manifestation dagegen liegt eine gewisse Labilität vor: Eine Schwankung gleicht sich nicht immer vollständig wieder aus. Es ist, als strebte die diabetische Erkrankung einem bestimmten Schweregrad zu, und zwar zu Beginn in schnellerem Tempo als später. Eine bildliche Darstellung dieser „Neigung zur Progredienz" würde also nicht eine vom Augenblick der Manifestation an gleichmäßig aufsteigende Kurve ergeben sondern eine zunächst steile, dann immer flachere Kurve. Je früher nach der Manifestation des Diabetes eine Komplikation den Kranken trifft, umso leichter resultiert eine Dauerverschlechterung. Dabei kommt es nicht so sehr auf die Schwere der Komplikation selbst an, (eine geringe Magenverstimmung, ein leichter Erkältungsinfekt genügen), als eben auf den Zeitpunkt ihres Einwirkens.

Ob der Diabetes sich im Beginn auch spontan verschlechtern kann, kann nicht mit Sicherheit bewiesen werden, da ganz geringe Insulte niemals auszuschließen sind.

Wie lange ein Diabetes zur Progredienz neigt, ist in jedem Einzelfall verschieden. Streng genommen gibt es gar keine „absolute Stabilität", — doch sind praktisch beim Erwachsenen Dauertoleranzverschlechterungen 1 bis 2 Jahre nach der Manifestation nur noch unerheblich (außer natürlich bei anhaltenden oder chronisch rezidivierenden Komplikationen!) Der kindliche und jugendliche Diabetiker bleibt im allgemeinen länger in einem Stadium der ausge-

sprochenen Progredienzneigung, sicher oft mehrere Jahre lang. Das erklärt auch die Tatsache, daß ein Koma beim beginnenden kindlichen Diabetes gerade in Bezug auf eine bleibende Toleranzverschlechterung und als Hinweis auf eine genotypisch schwere Diabetesform besonders gefürchtet ist.

Außer dem Zeitpunkt der Einwirkung einer Komplikation und dem Alter des Zuckerkranken spielt für den Grad der Dauerschädigung auch der individuelle Charakter des Diabetes eine wesentliche Rolle. Beim genotypisch leichten Diabetes ist die Neigung zur Progredienz erheblich geringer als beim schweren. Aber ob ein schwerer oder leichter Genotypus vorliegt, kann nicht zu Anfang der Beobachtung entschieden werden. Es kann also über den Grundcharakter eines Diabetes etwa in den ersten zwei Jahren kein absolut sicheres Urteil gefällt werden, da hier immer noch eine praktisch bedeutsame Progredienz folgen kann.

Einige Fälle als Beispiele für irreversible Toleranzverschlechterungen im ersten Jahr nach der Manifestation:

Rudolf L., 15 Jahre.
Diabetes entdeckt Februar 1936, Beschwerden 2 Monate früher.
Bei der ersten Einstellung (sofort nach der Entdeckung) nach vorübergehender Insulinierung zuckerfrei entlassen *ohne Insulin* mit *72 g KH* und 107 mg% S. S. Draußen zunächst wohlgefühlt.
$^3/_4$ Jahr nach Beginn des Diabetes gastrointestinaler Infekt, danach Verschlechterung. Aufnahme! Hohe Insulinierung. Nach Abklingen einer leichten Angina mit *32—24 IE und 84 g KH* aglykosurisch entlassen bei 128 mg% S. S.
(Draußen Abbau versucht, doch treten dann Glykosurien auf).
Zwei Jahre nach Beginn ambulant bei *28—24 IE und 84 g KH* negativ befunden.

Hans-Heinrich L., 24 Jahre., Eine Schwester Diabetes!
Diabetes festgestellt August 1936.
8 Monate nach Entdeckung Aufnahme, vorübergehende Insulinierung brachte Reaktionen. Entlassen negativ mit 72.g KH *ohne Insulin.* 91 mg % S. S. ,
Draußen vier Wochen wohl gefühlt, dann aus unklarer Ursache (Aufregungen, fragliche Erkältung usw.) Verschlechterung.
Wiederaufnahme, sechs Wochen nach der ersten: Hohe Insulinierung nötig, der Abbau gelingt nicht weiter als bis zu *28—24 IE bei* 84 g KH. (175 mg% S. S., Aglykosurie,).
Draußen häufig Glykosurien bei Neigung zu Reaktionen bei durchschnittlicher Einstellung von *20—12 IE und 84 g KH.*

Elsa D., 28 Jahre.
Diabetes seit Juli 1936.
Erste Aufnahme gleich nach der Entdeckung. Damals mit *20—8 IE und 72 g KH* bei 136 mg% S. S. aglykosurisch entlassen.
Draußen mit „Tees" aus Kräuterhaus behandelt, Insulin abgebaut, zuletzt nur noch 4 IE tgl.
Infolge hinzugetretenen Erkältungsinfekts:
Zweite Aufnahme, im Koma, nach $^3/_4$ Jahr (März 1937). Nach energischer Komatherapie Insulinabbau. Entlassen mit 32—32 IE und 72 g KH, 304 mg% SS.
Draußen bleibt trotz Restglykosurie Neigung zu Reaktionen bestehen. Weiterer Abbau ist nur bis zu *24—28 IE bei 72 g KH* möglich. S. S. draußen um 240 mg%.

Da in den ersten Jahren der Insulinära wegen des hohen Insulinpreises[1]) ganz allgemein Insulindosen und Kohlehydratmengen sehr niedrig gehalten werden mußten, (oft wurden Patienten auch mit 24 oder 36 g KH ohne Insulin entlassen), ist ein Vergleich der Toleranz über viele Jahre hinaus nur annähernd möglich. Wie weit im Einzelfall die jetzt höhere Kohlehydratmenge der ebenfalls erhöhten Insulinmenge entspricht, läßt sich niemals mit Bestimmtheit sagen. Doch lassen sich gröbere Toleranzveränderungen einigermaßen erkennen. Sie finden sich nur in der ersten Zeit nach der Manifestation, — später ist ein Sinken der Toleranz (geeignete, beharrliche Behandlung vorausgesetzt) in der Regel nur vorübergehend festzustellen.

Manifestationsauslösung.

Dieselben Faktoren, die beim bereits länger bestehenden Diabetes nur reversible, — zu Beginn der diabetischen Erkrankung aber bleibende Toleranzverschlechterungen herbeiführen, können auch die Manifestation selbst auslösen. Diese ist dann als eine „Irreversible Verschlimmerung der vorher latenten Anlage" aufzufassen.

Ohne einen Beweis für die tatsächliche Manifestationsauslösung durch Infekte, Traumen usw. bringen zu wollen, seien hier nur unter Hinweis auf die entsprechende Literatur[1]) [28]) [30]) [37]) [38]) [39]) [40]) in kurzem Ueberblick Beispiele mit sicherem zeitlichen Zusammenhang angeführt.

Die anamnestische Angabe, die ersten diabetischen Symptome im Verlauf eines Infekts bemerkt zu haben, kehrt immer wieder. Katarrhe der oberen Luftwege (auch grippale Infekte) werden z. B. häufig in Zusammenhang mit den ersten subjektiven Beschwerden oder mit der objektiven Feststellung einer diabetischen Erkrankung beobachtet. Die Infekte können ganz harmloser Natur sein. So beobachteten wir (in Parallele zu dem entsprechenden Fall in der Tabelle der Toleranzverschlechterungen, s. o.) ein Kind, dessen Diabetes im Verlauf von Varicellen manifest geworden war.

Ebenso spielt die Tuberkulose oft eine Rolle bei der Auslösung der Diabetesmanifestation [10]).

Oft wird die Manifestation eines Diabetes nur scheinbar durch ein Infekt usw. direkt ausgelöst, in Wirklichkeit kann ein leichter Diabetes (nicht nur die latente Anlage!) schon vorher bestanden haben, der aber durch die Komplikation verschlimmert und dadurch erst bemerkt wurde. Durch genaues Befragen können die Patienten dann in solchen Fällen, wenn der Diabetes auch erst unter einer sekundären Erkrankung festgestellt wurde, sich nachher auf einige Anzeichen besinnen, die schon vorher da waren, z. B. schlechte Heilungstendenz von Wunden usw.

Es wäre übrigens wichtig, festzustellen, ob auch bei einer latenten Anlage ohne nachweisbare Hyperglykämie oder Glykosurie, also schon vor der Manifestation, Neigung zu Hautinfektionen, verlangsamte Wundheilung usw. bestehen kann.

Noch augenfälliger als die Allgemeininfekte wirken sich Erkrankungen der Leber, Gallenwege und des Pankreas selbst als manifestationsauslösende Momente aus. Diese Tatsache ist so allgemein bekannt, daß die Literatur über solche Fälle nicht im Einzelnen angeführt werden kann, sondern auf die großen Lehrbücher verwiesen wird. Zu betonen ist aber, daß von dem Begriff der Manifestierung eines anlagemäßig vorhandenen Diabetes die Annahme einer Entstehung eines Diabetes durch schwere Pankreasnekrose, luische oder andere Pankreatitis oder eines „sekundären Diabetes“ [11]) im Verlauf einer primären Gallenwegserkrankung streng zu trennen ist. Wie Umber

oft betont hat[26) 28) 37) 38], gibt es nur verschwindend seltene Ausnahmefälle solcher wirklichen Entstehung eines Diabetes ohne diabetische Anlage! Selbst unter den von ihm beobachteten 39 Fällen akuter Pankreatitis mit schwerer Pankreasnekrose war nur in einem einzigen Fall der Diabetes mit Wahrscheinlichkeit erst auf dieser Basis entstanden, ohne daß eine entsprechende Belastung nachgewiesen war.

Das Gleiche gilt für das Sichtbarwerden eines Diabetes nach chirurgischen Erkrankungen und Traumen. Letztere werden als direkte, einzige Ursache einer diabetischen Erkrankung von Umber abgelehnt, ebenso von Noorden, Joslin, Strauß, doch kommen sie als manifestationsauslösende Momente in Frage, wenn sie eine schwere Verletzung des Pankreas verursachen oder Eiterungen mit rezidivierenden Infektschüben usw. bedingen[26) 27) 28) 29) 30)]

Von den endogenen Momenten sind die Menses zeitlich zu kurz, als daß man sie in Betracht ziehen könnte.

Klimakterium und Pubertät sind dagegen bekannt als „typische Zeiten" für diabetische Erkrankung.

Endokrine Krankheiten können auslösend wirken, geben dann aber das Bild einer „Mischform" (s. o.). Schließlich kommt auch der Schwangerschaft (abgesehen von nichtdiabetischen Glykosurien) manchmal eine Rolle als manifestationsbedingender Faktor zu.

In Anlehnung an den oben mitgeteilten Fall einer Toleranzverschlechterung nach Sonnenbestrahlung sei hier eine Beobachtung erwähnt, bei der allem Anschein nach eine längere Sonnenbestrahlung zum Ausbruch eines vorher latenten Diabetes geführt hat:

Waldtraut A., 18 Jahre.

Vater Diabetes gravis! (Mutter Basedow).

Stets wohlgefühlt. Juli 1937 drei bis vier Stunden vormittags in der Sonne gesessen. Nachmittags leichtes Uebelkeitsgefühl. Am nächsten Morgen etwas über 38 Grad Fieber, anhaltendes Erbrechen und sehr starke Kopfschmerzen.

Seitdem Kopfschmerzen und Durst! Kurz darauf wegen Hustens zum Arzt, der Diabetes feststellte.

9,3 % Harnzucker gefunden und angeblich in 10 Tagen 10 Pfund abgenommen.

Aufnahme: Acidose, Status sonst o. B. (Cataracta cong. links). Am nächsten Tage noch 20,1 g von 132 g KH ausgeschieden bei 24—16—28 IE. Blutzucker am Morgen nach der Aufnahme 207 mg%. Dann Abbau bis auf 16 IE bei 108 g KH. (Brotkurve ohne Insulin verläuft typisch pathologisch mit 62,4 g Ausscheidung von 150 g KH). Entlassen aglykosurisch mit 13 E Protamin-Insulin und 120 g KH.

Die Manifestation eines Diabetes in Zusammenhang zu bringen mit ungünstiger Lebensweise (Alkoholabusus, übermäßiger Kohlehydratzufuhr usw.) d. h. ihre Beschleunigung durch starke Belastung des Inselapparates anzunehmen, liegt nahe. Der Beweis erschien zunächst schwierig, weil hier selten der zeitliche Zusammenhang gezeigt werden kann. Die Forschungen an eineiigen Zwillingen mit verschiedener Lebensweise können aber hier wichtige Aufschlüsse geben [42]).

Es seien hier vor allem die von Umber mitgeteilten Beobachtungen an eineigen Zwillingen erwähnt [1]). Bei einem dieser Paare erkrankten beide Partner übereinstimmend an schwerem Diabetes, — im zweiten Fall beide an mittelschwerem Diabetes. Nur bei dem dritten Paar war das Verhalten scheinbar diskordant, jedoch ließ sich auch bei dem nicht manifest diabetischen Partner eine diabetische Anlage durch Belastungskurven feststellen. Die Umwelteinflüsse waren aber bei ihm ganz andere und günstigere gewesen als bei dem Zwillingsbruder, dessen Lebensweise in seinem Beruf als Gastwirt die diabetische Anlage ausgesprochen ungünstig beeinflußt und jedenfalls die Manifestation seines übrigens leichten Diabetes ausgelöst resp. vorverlegt hatte.

So wie also ein schädigender Faktor die Manifestation vorverlegen kann, so kann sie durch günstige Umstände hinausgeschoben werden, ja sie braucht im Laufe des Lebens überhaupt nicht sichtbar zu werden. Aus dieser Tatsache erklären sich auch wahrscheinlich die weiteren Beobachtungen an discordant scheinenden Zwillingspaaren, die 1936 und 1938 in zwei Arbeiten aus der Umberschen Klinik mitgeteilt werden [43]) [44]). Wenn auch hier bisher noch nicht sicher festgestellt werden konnte, welche Umweltfaktoren in diesen Fällen gerade jeweils nur auf den einen der beiden Partner einwirkten, so ist jedenfalls

auffällig, daß in einem dieser beiden Fälle (ebenso wie bei einer schon 1934 von Pannhorst[45]) erwähnten Beobachtung) die manifest-diabetische Partnerin vor der Manifestation mehrere, die nichtdiabetische keine Schwangerschaften durchgemacht hatte. Bei dem zweiten erwähnten Fall aus der Umberschen Klinik fiel die Manifestation bei der diabetischen Partnerin dagegen ungefähr mit dem Beginn ihrer ersten Schwangerschaft ($^1/_2$ Jahr nach der Heirat) zusammen. Sie machte später noch mehrere Schwangerschaften durch, im Gegensatz zu ihrer ebenfalls verheirateten Schwester. Bei der erwähnten Pannhorstschen Beobachtung kam ferner noch eine mögliche luische Pankreaserkrankung als manifestationsauslösender Faktor in Frage.

Toleranzbesserungen.

Nach den reversiblen oder bleibenden Toleranzverschlechterungen ist noch die Möglichkeit einer Toleranzbesserung beim echten Diabetes zu erwägen, abgesehen natürlich von den Besserungen einer vorher ungeordneten oder sekundär geschädigten Stoffwechsellage durch geeignete Therapie.

Zunächst sind die zweifellos nur scheinbaren Toleranzbesserungen abzugrenzen, wie sie bei einer mangelhaften Kohlehydratausnutzung im Darm zustandekommen können.

Wir beobachteten eine Patientin, bei der unter jahrelang währenden profusen chronischen Diarrhoen (sie mußte zwei Jahre lang nachts auf einem Dauerbecken liegen) ein vorher bestehender Diabetes klinisch latent wurde. Erst mit der therapeutischen Beeinflussung des Darmleidens trat er im Zusammenhang mit der gebesserten Darmresorption wieder in Erscheinung, sodaß wieder Insulinierung notwendig wurde (Anna A.).

In dieselbe Gruppe gehören auch viele Fälle angeblicher „Besserungen des Diabetes" durch Kurpfuscherpräparate. Eine beträchtliche Zahl von Patienten wurde bei uns in oft sehr schwerem Zustand (Praekoma bis Koma!) eingeliefert, nachdem sie lange Zeit ein meist aus gleicher Quelle stammendes Pulver eingenommen hatten und dabei be-

züglich ihres Diabetes gebessert sein wollten. Die Untersuchung des Pulvers ergab, daß es im Wesentlichen aus Abführmitteln bestand, und die Patienten gaben dann auch meist zu, seit Einnehmen des Pulvers stets reichliche, oft durchfällige Stühle gehabt zu haben. D. h., — sie hatten von den in reichlicher Menge zugeführten Kohlehydraten eben nur einen Teil wirklich aufgenommen, waren also praktisch kohlehydrat a r m ernährt worden. Daher die scheinbare Besserung des Diabetes, d. h. die „Verträglichkeit" hoher Kohlehydratgaben! Daß sich allmählich eine chronische Darmstörung entwickeln mußte, und die Patienten oft in sehr schlechten Allgemeinzustand gerieten, ist erklärlich.

Etwas Anderes als diese Scheinbesserungen bedeuten die Toleranzbesserungen bei konsumierenden Krankheiten, wie sie von vielen Autoren berichtet werden. Der in seiner Gesamtmasse reduzierte Körper scheint hier tatsächlich weniger Insulin zu gebrauchen [38]). Aber es ist auch in einzelnen Fällen beobachtet worden, daß unter einer schweren Krankheit o h n e Kachexie eine Stoffwechselbesserung eintrat. Für die Tuberkulose wird eine solche Besserung von Lundbergh [11]) sogar als die Regel betrachtet, — er nimmt eine „Insulinproduktion des tuberkulösen Gewebes an". Die Erfahrungen an der Umberschen Klinik bestätigen das n i c h t. 1927 wurden aus einem Material von 40 tuberkulösen Diabetikern vier Fälle mitgeteilt, bei denen eine Toleranzbesserung als A u s n a h m e festzustellen war [10]).

Uebrigens handelte es sich in diesen Fällen um Kranke mit reduziertem Ernährungszustand, während z. B. Naunyn und Joslin auch bei Tuberkulösen in bestem Ernährungszustand Toleranzbesserungen feststellten.

Auffallende Toleranzbesserungen nach wiederholter Unterlappenpneumonie wurde von Umber in einem Fall beobachtet [7]). Er hält einen regenerativen Reiz auf den Inselapparat durch autolytische Abbaustoffe für möglich.

Schließlich sind noch vereinzelte Fälle von Toleranzbesserungen in der Schwangerschaft und während der Menstruation zu erwähnen (auch sie bilden Ausnahmen!), wobei erstere vielleicht durch die Mitwirkung des kindlichen

Pankreasinkrets verursacht werden aber auch noch nach der Entbindung eine Weile bestehen bleiben können.

Von den zuletzt erwähnten Ausnahmefällen abgesehen läßt sich eine „Toleranzbesserung" beim Diabetes nur erzielen durch die sachgemäße therapeutische Einstellung, die die Herstellung optimaler Bedingungen anzustreben hat. Nach der Behandlung einer Verschlechterung, d. h. nach Wiedererreichen des Stoffwechselgleichgewichts, müssen die günstigsten Bedingungen (in diätetischer und anderer Hinsicht) weiter eingehalten werden, — denn eine „Heilung" im Sinne der Wiederherstellung einer Toleranzbreite wie beim Gesunden (dort ist sie praktisch ja unendlich groß) gibt es beim echten Diabetes nicht.

Wir können also immer nur von einer „Besserung des phänotypischen Bildes" oder auch von einer Kompensierung des Stoffwechsels sprechen. Immer erreichen wir nur ein labiles Gleichgewicht, dessen Erschütterung durch andauernde Einhaltung der als günstig festgestellten Bedingungen zu vermeiden gesucht werden muß.

Zusammenfassung.

Zahlreiche Faktoren exogener und endogener Art können auf verschiedenem Wege das phänotypische Bild eines Diabetes beeinflussen, meist im ungünstigen Sinne. Liegen der Toleranzverschlechterung infektiöse, endokrine, chirurgische oder traumatische Komplikationen zugrunde, so geht der Grad der Verschlechterung keineswegs immer der Schwere der Komplikation selbst parallel.

Nach Abklingen der Komplikation selbst wird bei einem bereits länger bestehenden Diabetes die alte Stoffwechsellage (geeignete Behandlung vorausgesetzt) im Wesentlichen wieder erreicht. Dasselbe gilt auch für Toleranzverschlechterungen, die durch Zufuhr von Medikamenten, Strahlenwirkung usw. ausgelöst werden oder auf Diätfehler oder Insulinabbau hin erfolgen. Auch hier kommt der Patient in der Regel nach Beseitigung der schädigenden Momente oder nach Wiederherstellung günstiger diätetischer Bedingungen resp. genügender Insulinierung auf die alte Stoffwechsellage zurück.

Zu Beginn einer diabetischen Erkrankung dagegen, besonders beim jugendlichen Diabetiker, bleibt die Verschlechterung auch nach Wiederherstellung optimaler Bedingungen zuweilen irreversibel. Hier kann eine Neigung zur Progredienz bestehen, sodaß eine Prognose über den Verlauf eines Diabetes in der ersten Zeit nach seiner Manifestation immer nur mit Vorbehalt gestellt werden kann.

Dieselben Faktoren, die eine Verschlechterung der Toleranz bedingen, werden auch häufig im Zusammenhang mit der Manifestation gefunden. Sie scheinen auslösend zu wirken, d. h. den Stoffwechsel so zu belasten, daß die vorher latente Anlage in ein manifestes Stadium gelangt.

Scheinbare Toleranzbesserungen können durch gestörte Kohlehydratresorption zustandekommen, — wirkliche Besserungen kommen (abgesehen von kachektischen Zuständen) nur in ganz vereinzelten Fällen vor.

Literaturangabe:

1. Umber: Diabetes bei drei eineiigen Zwillingspaaren. D. M. Wo. 1934, Nr. 15.
2. Umber: Zeit- und Streitfragen aus dem Gebiet des Diabetes. D. M. Wo. 1936, Nr. 30.
3. Thannhauser: Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. 1929.
4. Noorden u. Isaac: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. J. Springer 1927, 3. Aufl. 140/141.
5. E. Frommelt: Diencephalon und extrainsuläre Hyperglykämie. Kli. Wo. 1938, Jg. 17 Nr. 12. 404/407.
6. Umber: Die Stoffwechselkrankheiten. S. 348. I. F. Oehmanns Verlag 2. Aufl. 1929.
7. Umber: Ueberraschende Heilwirkung pneumonischer Komplikationen auf einen mittelschweren Diabetes. Med. Kl. 1931, Nr. 32.
8. Umber: Das Schicksal der Zuckerkranken. D. M. W. 1932 Nr. 7. 8.
9. K. F. Störring: Ueber den heutigen Stand der Diabetestherapie. Fortschritte der Therapie 1937, 13. Jg. H. 4.
10. Rosenberg u. Wolf: Diabetes, Lungentuberkulose und Insulin. Kli. Wo. 1927.
11. Lundbergh: Etudes sur le Diabète accompagné de Tuberculose. Stockholm 1914 Acta med. Scand. 62 1924.
12. Umber u. Glet: D Diabetes im Reichsbahndienst. In: „Sanitätsdienst des Deutschen Reiches". 1938.
13. Umber: im Kongreß f. Innere Medizin. D. M. Wo. 1920/8.
14. Hoff: Beiträge zur Pathogenese der Zuckerkrankheit. Münch. med. Wo. 4. 11. und 18. Febr. 1938.
15. Bertram: Zuckerkrankheit und Schwangerschaft. Zentralblatt f. Gyn. 50. Jg. Nr. 45 1935.
16. Rosenberg: Diabetes und Gravidität. Bericht über d. ges. Gyn. u. Geburtsh. 14. Bd. H. 6.
17. Umber u. Rosenberg: Diabetes und Schwangerschaft. Zeitschr. f. klin. Med. 1927.
18. Falta: Die Zuckerkrankheit. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien 1936, S. 153.
19. Röttger: Insulinbehandlung und chirurgische Komplikationen bei 110 Zuckerkranken. Inaug.-Diss. 1932.
20. v. Lympius: Chirurgische Komplikationen bei Diabetes. Dissertation 1937.
21. Ercklentz: Ueberinsulinierung und chirurgische Komplikationen bei Diabetes mellitus. Dissertation 1926.
22. Umber: Diabete e operazione, Bologna. Societa Emiliano-Romagnola di Chirurgia 1937.
23. Störring (F. K.): Operation und Diabetes. Med. Kl. 47. 1936.
24. A. W. Fischer: Diabetes und Chirurgie. F. Enke, Verlag Stuttgart 1937.

25. Grafe: Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Bedeutung. J. Springer 1931, S. 298 ff.
26. Umber: Diabetes und Trauma. Monatsschr. f. Unfallheilkunde. 44, Nr. 5, S. 1037.
27. Umber: Der Diabetes in seiner Beziehung zu Traumen und zum Berufsleben. Med. Welt. 1935, Nr. 25.
28. Umber: Im Handbuch d. ges. Unfallheilkunde. von König und Magnus,, Bd. 1, S. 344 ff.
29. Umber: Krieg und Zuckerkrankheit. Deutsche K. O. V. Juli/August 1936.
30. Umber: Der Diabetes in seiner Beziehung zu Umwelt und Trauma. Kl. Wo. 1931, Nr. 1.
31. Hijmans van den Bergh: Vorlesungen über die Zuckerkrankheit. J. Springer 1926.
32. Umber: Insulinbehandlung des Diabetes. Med. Kl. 1926, Nr. 16.
33. Bertram: Pathogenese und Prognose des Koma Diabeticum. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkde. 1932, Bd. 43.
34. Brentano u. v. Kaiser: D. M. Wo, 6, S, 213 (1937),
35. Brentano: Die Kohlehydrate, der Brennstoff des Lebens auch für den Diabetiker. D. M. Wo. 35, 1936 (2) 1409—1414
36. Brentano: D. M. Wo. 1935, Nr. 27, S, 1092,
37. Umber: Pankreaserkrankung und hormonale Stoffwechselstörungen in „Normale und krankhafte Steuerung im menschl. Organismus". G. Fischer, Jena. 1937.
38. Umber: Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 1925, S. 216 ff.
39. Landé: Ursächliche und auslösende Faktoren des Diabetes. Kl. Wo. 1931, Nr. 8.
40. Noorden u. Isaac: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Springer, 8. Aufl. Berlin 1927. S. 84,
41. Katsch: Sozialbiologische Probleme des Diabetes, i. Archiv f. sociale Hygiene. Jg. 8, S. 703/711.
42. Steiner: Untersuchungen zur Frage der Erblichkeit des Diabetes mellitus. D. Archiv f. kl. Med. Bd, 178, H. 5,
43. K. F. Störring: Das Erbgut der Stoffwechselkranken. Zentralbl. f, Inn. Med. Jg. 4, 1936.
44. H. Lemser: Kann eine Erbanlage für Diabetes latent bleiben? Der Erbarzt, Beilage z. d. Aerzteblatt 1938, Nr. 3, S. 33.
45. Pannhorst: D. M. Wo. 1934, Nr. 51, S, 1950,

Lebenslauf.

Am 30. 5. 1912 wurde ich, Christine Dorothea Siegrid Boese, geb. Scheit, als jüngstes Kind des Geh. Sanitätsrats Dr. Theodor Scheit in Charlottenburg geboren. Nach 11 Schuljahren legte ich an der realgymnasialen Studienanstalt der Fürstin-Bismarck-Schule zu Charlottenburg die Reifeprüfung ab und begann Ostern 1930 das Studium der Medizin an der Universität Berlin. Nach 5 vorklinischen und 6 klinischen Semestern und einem weiteren, durch Krankheit in der Familie bedingten Urlaubssemester bestand ich am 15. 7. 1936 die ärztliche Staatsprüfung in Berlin und arbeitete ab 1. 8. 1936 ein Jahr als Medizinalpraktikantin am Städt. Krankenhaus Westend (1. Innere Abtlg.) bis zur Bestallung am 1. 8. 1937. Vom 1. 11. 1937 bis 28. 2. 38 war ich als Volontärärztin an der 1. Inn. Abtlg. des Krankenhauses Westend tätig, dann noch einen Monat im Kaiserin-Auguste-Viktoria-Haus und wurde dann Fürsorgeärztin am Gesundheitsamt der Stadt Berlin, Bezirk Schöneberg. Dort bin ich auch jetzt noch tätig, und zwar in der Säuglingsfürsorge, Schulfürsorge und im vertrauensärztlichen Dienst für das Wohlfahrtsamt.

Am 13. 10. 1938 habe ich mich verheiratet. Mein Mann, Alfred Johannes Adolf Boese, ist ebenfalls Arzt.

Die vorliegende Arbeit wurde an der 1. Inn. Abtlg. des Krankenhauses Westend angefertigt. Das Krankenmaterial stammt hauptsächlich aus dem Jahre 1937.